AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BRESLAU
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. HENKE)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE MUNDHÖHLE ALS EINTRITTSPFORTE DES TUBERKELBAZILLUS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER ZAHNHEILKUNDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
SCHLESISCHEN
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

ALFRED PUPPE
PRAKT. ZAHNARZT

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

Gedruckt mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Henke

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus „Beiträge zur Klinik der Tuberkulose", Band 55, Heft 1

So zahlreich auch die Untersuchungen über das Eindringen von Tuberkelbacillen vom Intestinaltraktus aus sind, wird man nur wenige Arbeiten finden, die auf das Verhalten der Mundschleimhaut eingehen. Entweder ist dieser Infektionsweg ganz außer acht gelassen, oder es wird gelegentlich ein Fall als „wahrscheinlich von der Mundhöhle aus infiziert" angeführt. Nur wenige Versuche sind angestellt worden, um die Frage zu beleuchten, ob eine Infektion des gesamten Organismus mit Tuberkelbacillen durch die intakte Schleimhaut der Mundhöhle hindurch erfolgen könne. Es mag dies vor allem an den besonders erschwerten Verhältnissen liegen, unter denen ein einwandfreier Versuch angestellt werden kann. Doch scheint dieser Frage dieselbe Bedeutung zuzukommen, wie der nach der Durchlässigkeit der Darmschleimhaut oder der äußeren Haut. Auch die klinischen Arbeiten über Schleimhauttuberkulose der Mundhöhle geben keinen Beitrag zu der hier aufgeworfenen Fragestellung. Die wenigen Arbeiten, die sich auf experimentellem Wege mit dem Thema beschäftigen, seien in folgendem erwähnt:

Bartel hat 1904—05 Aufschwemmungen von Tuberkelbacillen Kaninchen in das leere Maul getropft und bei den Tieren eine allgemeine Lymphdrüsentuberkulose hervorgerufen, wobei auch die inneren Organe erkrankt sein sollen.

Cornet hat später weitere diesbezügliche Untersuchungen vorgenommen. Seine Versuche über Infektion der Mundschleimhaut hat er technisch ausgeführt, indem er mit stumpfem und spitzem Instrument Tuberkelsputum in die Zahnfleischtasche einführte. Für gewöhnlich fand er nach 3 Wochen ein Geschwür, zuweilen nach 8 Wochen noch keine Veränderung der Schleimhaut. Regelmäßig trat eine Verkäsung der Submental- und Sublingualdrüsen sowie der Halsdrüsen ein. Später bildeten sich Knötchen in der Lunge sowie der Milz. Die Bronchialdrüsen waren gar nicht oder wenig verkäst. Des weiteren verimpfte er Sputum am Gaumen, an der hinteren Rachenwand und an der Zunge. Er bezeichnet in diesen Fällen die Drüsen am Halse und an der Wirbelsäule als hauptsächlich ergriffen. Sie zeigten Verkäsung ehe sich die Bronchialdrüsen an der Erkrankung beteiligten. Selbst im späteren Verlaufe sollen nie so ausgedehnte Veränderungen an den Bronchialdrüsen wie bei der Inhalation eingetreten sein. 6—10 Wochen

nach der Infektion bildeten die Halsdrüsen große Pakete; es war dann in der Regel die Lunge bereits erkrankt.

1908 veröffentlicht *Pawlowski* die Ergebnisse von 30 Untersuchungen ohne Protokolle. Er verfütterte mittels Pipette in Milch zerriebene Tuberkelkulturen vom Typus humanus. Erst bei Untersuchungen nach 3—4 Wochen erwähnt er die regionären Drüsen der Mundhöhle; er nennt stark vergrößerte und „dezernierte“ Submental und Submaxillardrüsen, dasselbe schreibt er über Retrochealdrüsen. In der 5. Woche findet er bereits tuberkulose Herde in den unteren Lungenlappen zerstreut, nach 9 Wochen bestand eine allgemeine Drüsentuberkulose. Er nimmt an, daß in einigen Fällen gleichzeitig Tuberkelbacillen durch die unbeschädigte Schleimhaut des Mundes in die Lymphdrüsen des Kinnes und des unter den Kinnbacken befindlichen Gebietes eingedrungen sind.

In neuerer Zeit wurden von *Koch* und *Möller* weitere Versuche angestellt. Zunächst wurde mittels Pravazspritze durch einen zwischen die Zähne geschobenen durchbohrten Holzblock Bacillenemulsion ohne jeden Druck bei 3 Kaninchen eingeträufelt. Nach 1, 3 und 24 Stunden sowie nach 7 Tagen wurden 1—3 ccm Blut entnommen und dieses Meerschweinchen unter die Bauchhaut injiziert. Von den 24 Meerschweinchen erkrankten 10, zumeist die, die erst recht spät entnommenes Blut bekamen. Eins schon nach 3 Stunden. Dieser Versuch ist von *Koch* selbst als unzulänglich hingestellt worden, was ja auch daraus erhellt, daß 2 Kaninchen bereits nach 7 Tagen tot waren und das dritte am 8. Tage getötet werden mußte. Bei allen drei Tieren bestand eine schwere Lungentuberkulose. Nach Meinung der Autoren ist hier das infektiöse Material aspiriert worden, vielleicht gar in die Lunge hineingelaufen. Zwei Versuche wurden nun in anderer Weise ausgeführt. Bei natürlicher Kopfhaltung wurde 2 Kaninchen tropfenweise Bacillenemulsion auf die Zunge und in die vordere Mundhöhle gebracht, jedoch mit weiterer Zuführung jedesmal abgewartet, bis die Tiere die Flüssigkeit verschluckt hatten. Von diesen beiden Versuchstieren wurden mit Blut je 2 Meerschweinchen geimpft, je eins blieb gesund und je eins starb aus anderen Ursachen. Bei den Versuchskaninchen bestand also keine hämatogene Infektion, aber die Autoren fanden eine Lungentuberkulose chronischer Art; bei einem war eine Lymphdrüse des Mundbodens, bei dem anderen eine Lymphdrüse der einen Lunge erkrankt. Die Zeit bis zum Tode des einen Tieres betrug 4 Monate, das andere wurde nach 8 Wochen getötet. Die Ergebnisse aus diesen Versuchen fassen die Autoren dahin zusammen, daß sie behaupten, es gelänge, Kaninchen von der Mundhöhle und den oberen Verdauungswegen aus tuberkulös zu machen. Es käme jedoch in den Versuchen zu keiner Infektion des Blutes, sondern zu einer der menschlichen Lungentuberkulose ähnlichen chronischen Erkrankung, die sich hauptsächlich auf die Oberlappen und die freien Ränder der Lunge beschränkte.

Überblickt man die vorliegenden experimentellen Arbeiten, so kann man sich der Ansicht nicht verschließen, daß in diesen Fällen durch das Verschlucken des Tuberkelmaterials die Bacillen ihren Eingang in den Organismus nicht in der Mundhöhle, sondern auf den späteren Wegen des Intestinalstraktus gefunden haben könnten oder auch in die Lunge aspiriert seien. Wenn zudem bei den Versuchen *Cornets* mit dem spitzen Instrument die Schleimhaut des Mundes

verletzt wurde, kämen die Ergebnisse für unser Thema nicht in Frage. Daß es zu einer Durchwanderung der Bacillen durch die unverletzte Schleimhaut gekommen ist, dürfte mehr aus den Sektionsbefunden der Versuchstiere zu schließen gewesen sein, als daß durch die Versuchsanordnung eine andere Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen erschien.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen der angeführten Autoren beschränken sich meine Versuche, die auf Anregung von Herrn Dr. *Töppich*, Assistent am Pathologischen Institut der Universität Breslau, angestellt wurden, lediglich auf die Frage der Resorption von Tuberkelbacillen durch die intakte Mundschleimhaut. Um exakte Ergebnisse zu zeitigen, erschien es vor allem wesentlich, andere Infektionswege mit Sicherheit auszuschalten, also hier zu vermeiden, daß das infektiöse Material verschluckt oder aspiriert würde. Desgleichen mußten Verletzungen der Mundschleimhaut vermieden werden. Unter diesem Gesichtspunkt gestaltet sich die Versuchsanordnung in folgender Weise:

Es wurden Kaninchen genommen und diese vor der Infektion tracheotomiert und der Oesophagus unterbunden, um einerseits eine Aspiration, andererseits ein Verschlucken des in die Mundhöhle einzuführenden infektiösen Materials zu verhindern und damit weitgehendst die Möglichkeit auszuschließen, daß die Bacillen ihren Eingang in den Organismus an einer anderen Stelle als in der Mundhöhle finden könnten. Wie im einzelnen hierbei verfahren wurde, will ich im folgenden genau beschreiben:

Nach Freilegung der Trachea wurde mit einem stumpfen Instrument der Oesophagus hervorgeholt und mit Seide sorgfältig abgebunden. Darauf wurden um die Trachea zwei Schlingen, eine oberhalb und eine unterhalb der zu eröffnenden Stelle gelegt. Jetzt wurde die Trachea eröffnet, die Kanüle eingeführt und beide Schlingen zugezogen. Die eine davon diente zur Fixierung der Kanüle, die andere zum Verschluß des oberen Teiles der Trachea, um zu verhindern, daß infektiöses Material aus der Mundhöhle durch sie hindurchliefe. Bezüglich der Kanüle sei bemerkt, daß diese keine Verjüngung nach beiden Enden zu haben durfte, im Gegenteil, an dem eingeführten Ende etwas abgeschrägt sein mußte. Bei den ersten Versuchen erstickten einige Tiere nach kurzer Zeit, da sich die verjüngten Kanülen mit Schleim verstopften. Eine kleine Einbuchtung mußte die Kanüle natürlich zur Fixierung haben. Nach Vornahme der genannten Unterbindung wurde die Wunde durch Naht verschlossen, wobei die Trachealkanüle in der Haut nochmals fixiert wurde. Die Wunde wurde leicht mit Dermatol betupft.

Jetzt erst wurde zur Infektion geschritten. Vorsichtig wurde dem Tiere bei Vermeidung jeder Verletzung der Mundschleimhaut ein Keil zwischen die Zähne geführt. Ein stumpfes Instrument, um das ein Bäuschchen Watte pinselartig gewickelt war, wurde mit dem bereitgestellten infektiösen Material einmal befeuchtet und mit diesem die Schleimhaut der Backentaschen, Zunge und Gaumen leicht eingepinselt. Als Infektionsmaterial benutzte ich bei einem Kaninchen eine Aufschwemmung von Kulturen vom Typus humanus und bovinus in steriler Kochsalzlösung, bei den übrigen Kaninchen Preßsaft aus perlsüchtigem Material frisch geschlachteter Rinder mit einer Aufschwemmung von Kulturen vom Typus bovinus gemischt. Wie die Kaninchen vor der Operation Morphium bekamen,

wurde ihnen täglich eine solche Dosis gegeben, ferner täglich 2 mal 200 ccm steriler Kochsalzlösung subcutan. Den Kaninchen wurde nun Blut entnommen und dieses Meerschweinchen unter die Bauchhaut injiziert. Nach dem Tode wurde aus den Herzkammern noch einmal Blut entnommen und auch dieses wie vorher injiziert. Es wurden dann die Submental- und Submaxillardrüsen des Kaninchens steril herauspräpariert und Meerschweinchen unter die Bauchhöhle eingenäht. Vorweg soll noch kurz darauf hingewiesen werden, daß die Unterbindungen bei den Kaninchen bei der Sektion nachgeprüft wurden und in den angeführten Fällen für intakt befunden wurden. Ich lasse nun die Protokolle der Tiere folgen:

Kaninchen 1. Am 6. XI. 1921 geimpft mit Typus humanus und Typus bovinus. Blutentnahme nach 10, 24 und 70 Stunden aus der Carotis. Am 9. XI. getötet, da der Schwächezustand vermuten ließ, daß das Tier nur noch wenige Stunden leben dürfte. Die Sektion ergab keinen besonderen Befund. Die Submental- und Submaxillardrüsen ergaben auch mikroskopisch keinen Tuberkelbacillenbefund. Das Ergebnis bei den geimpften Meerschweinchen war folgendes:

Meerschweinchen 1. Geimpft am 6. XI. 1921 mit 2 ccm Blut 10 Stunden nach der Infektion des Kaninchens. Getötet am 20. IV. 1922. Befund: Tier vollkommen gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 2. Geimpft am 7. XI. 1921 mit 2 ccm Blut 24 Stunden nach der Infektion des Kaninchens. Getötet am 20. IV. 1922. Befund: Außerordentlich stark verkäste Inguinaldrüsen, Milz vergrößert, weißlich gelbe Knötchen, Lunge durchsetzt mit grauen Knötchenteilweise schon verkäste Herde, Tuberkelbacillen +.

Meerschweinchen 3. Geimpft am 9. XI. 1921 mit 2 ccm Blut etwa 70 Stunden nach der Infektion des Kaninchens. Getötet am 20. IV. 1922. Befund: Tier gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 4. Geimpft am 9. XI. 1921 mit Blut aus der Herzkammer des Kaninchens. Getötet am 20. IV. 1922. Befund: Tier gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 5. Geimpft am 9. XI. 1921 mit den Submental- und Submaxillardrüsen vom Kaninchen. Getötet am 20. IV. 1922. Befund: Inguinal- und Axillardrüsen vergrößert, besonders stark auf der Impfseite, teilweise schon verkäst. Milz stark vergrößert mit gelblich-grauen Knötchen. in der Lunge auch Herde; bei den übrigen Organen tuberkulöse Veränderungen; Tuberkelbacillen +.

Bei den weiteren Versuchen hatte ich davon Abstand genommen, in gewissen Zeitabständen Blut zu entnehmen, da mir die wiederholte Entnahme von Blutproben aus den Halsgefäßen durch die öftere Eröffnung der Operationswunde zu unsauber erschien. Eine Entnahme von Blut aus der Ohrvene wurde verschiedentlich versucht, gelang aber wegen der Schwächlichkeit der Tiere nicht. Bei unseren Versuchen kam es ja vor allen Dingen darauf an, die Tiere möglichst lange leben zu lassen, um ein positiv sicheres Resultat zu bekommen. Eine Feststellung der genauen Zeitspanne eines evtl. Eindringens der Bacillen war auch nicht beabsichtigt.

Kaninchen 2. Infiziert am 5. XII. 1921. Starb etwa 6 Stunden nach der Operation. Versuchstiere zu impfen hielt ich für zwecklos, da der Sektionsbefund ergab, daß eine innere Blutung eingetreten war. Wahrscheinlich war ein Halsgefäß bei der Operation verletzt worden.

Kaninchen 3. Infiziert am 5. XII. 1921. Getötet am 8. XII. 1921 (nach 72 Stunden). Befund: Keine merklichen Veränderungen; Quetschpräparat aus den Submental- und Submaxillardrüsen; Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 6 und 7. Geimpft mit Blut aus der Herzkammer von Kaninchen 3 am 8. XII. 1921. Getötet am 5. V. 1922. Befund: Beide Tiere gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 8 und 9. Geimpft mit Submental- und Submaxillardrüsen von Kaninchen 3 am 8. XII. 1921. Getötet am 5. V. 1922. Befund: Bei beiden Tieren In-

guinaldrüsen geschwollen, Milz vergrößert, mit Knötchen besetzt, in der Lunge Tuberkelbacillenherde. Bemerkt sei, daß besonders bei 8 die Inguinaldrüsen der Impfseite stark dezerniert waren. Tuberkelbacillen +.

Kaninchen 4. Infiziert am 8. XII. 1921. Gestorben am 9. XII. 1921 (also nach 36 Stunden). Befund: Tier gesund, Drüsen keine Veränderung. Todesursache: Verstopfung der Trachealkanüle mit Schleim, daher erstickt.

Meerschweinchen 10. Am 9. XII. 1921 geimpft mit Herzblut von Kaninchen 4. Getötet am 5. V. 1922. Befund: Tier gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 11. Geimpft am 9. XII. 1921 mit Herzblut von Kaninchen 4; starb nach 48 Stunden aus anderen Gründen.

Meerschweinchen 12 und 13. Geimpft am 9. XII. 1921 mit den Submental- und Submaxillardrüsen von Kaninchen 4. Getötet wurde Meerschweinchen 12 am 5. V. 1922. Befund: Verkäsung der linken Inguinaldrüse (Impfseite), rechte Drüse vergrößert, Milz vergrößert mit gelblich-weißen Knoten, Lunge mit grauen Knötchen durchsetzt; Tuberkelbacillen +. Meerschweinchen 13 starb infolge Sepsis eine Woche nach der Impfung.

Kaninchen 5. Infiziert am 21. XII. 1921. Starb nach wenigen Stunden, da sich die Trachealkanüle aus der Trachea gelöst hatte.

Kaninchen 6. Infiziert am 21. XII. 1921 (etwa 52 Stunden nach der Operation). Herzblut geimpft auf

Meerschweinchen 14 und 15. Am 23. XII. 1921 . Getötet am 23. XII. 1921. Beide Tiere gesund, Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 16 und 17. Geimpft am 23. XII. 1921, mit den Drüsen von Kaninchen 4. Getötet am 30. V. 1922. Befund: Inguinaldrüsen vergrößert, Milz geschwollen, mit Knötchen besetzt, in der Lunge Tuberkelbacillenherde. Tuberkelbacillen +.

Kaninchen 7. Infiziert am 18. II. 1922. Getötet am 20. II. 1922. Die überimpften Meerschweinchen starben nacheinander innerhalb 24 Stunden (Stallseuche).

Kaninchen 8. Infiziert am 21. III. 1922. Getötet am 24. III. 1922. Lebensdauer 60 Stunden. Herzblut überimpft auf

Meerschweinchen 18 und 19 am 21. III. 1922. Getötet am 12. VI. 1922. Kein Befund. Tuberkelbacillen —.

Meerschweinchen 20 und 21. Geimpft am 21. III. 1922 mit den Submental- und Submaxillardrüsen von Kaninchen 8. Getötet am 12. VI. 1922. Befund: Inguinaldrüsen der Impfseite vergrößert, Milz geringe Knötchen, ebenso in der Lunge, Tuberkelbacillen +.

Faßt man die Ergebnisse der Versuche zusammen, so zeigt sich, daß von allen Meerschweinchen, die mit Blut der infizierten Kaninchen — 10—72 Stunden nach der Infektion entnommen — geimpft wurden, alle gesund geblieben sind, bis auf eins. Die Wartezeit von der Impfung der Meerschweinchen bis zur Tötung betrug im Mindestfalle $2^1/_2$ bis zu 5 Monaten. Bei dem einen erkrankten Meerschweinchen muß meines Erachtens mit einer Zufallsinfektion gerechnet werden, da die beiden folgenden Tiere, die mit Herzblut und mit Blut, kurz vor dem Tode des Kaninchen entnommen, infiziert wurden, gesund verblieben. Wie schon oben erwähnt, war das Impfblut aus einem Halsgefäß entnommen, unter wiederholter Eröffnung der Operationswunde. Es ist dabei die Möglichkeit vorhanden, daß eine Berührung des Maules und damit von infektiösem Speichel mit Finger oder Instrument unbeabsichtigt erfolgt ist. Daß eben bei der wiederholten Öffnung der Operationswunde von vornherein die Möglichkeit einer Zufallsinfektion nicht genügend ausgeschlossen erschien, war ja mit Grund, bei den späteren Versuchen anders zu verfahren. Im allgemeinen ergeben also meine Versuche, daß eine Infektion des Blutes mit Tuberkelbacillen durch die Mundschleimhaut hindurch nicht stattfindet. Hierin stimmt mein Ergebnis mit dem von *Koch* und *Möller* überein.

Im Gegensatz zu den Feststellungen über die Erkrankung des Blutes stehen die Drüsen. Doch erkrankten sämtliche Meerschweinchen, die mit den entnommenen Submental- und Submaxillardrüsen geimpft waren, mehr oder minder schwer an Tuberkulose. Hieraus folgt, daß Tuberkelbacillen auf den Lymphwegen von der intakten Mundschleimhaut resorbiert werden, und zwar kommt es zunächst zu einer Infektion der regionären Drüsen. Man kann eine Infektion der Drüsen des Mundbodens aus meinen Versuchen bereits nach 36 Stunden feststellen.

Weiteren Versuchen muß es vorbehalten bleiben, genauere Zeitbemessungen für die Infektion anzustellen sowie über die zur Infektion erforderliche Menge der Bacillen.

Daß überhaupt auch beim Menschen die Tuberkulose sich den Infektionsweg durch die Mundschleimhaut bahnt, kann vielleicht öfter der Fall sein als angenommen, wenn wir die Versuche *Kochs* und *Möllers* mit Einführung des infektiösen Materials vermittels Magensonde in den Magen berücksichtigen. Bei diesen Versuchen blieb eine Infektion, nach ihren eigenen Worten, zum mindesten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aus. Es wäre also wohl möglich, daß eine Quantität Bacillen, die nicht ausreicht durch den Magen bis zum Darm vorzudringen, längst eine Infektion des Organismus mit Tuberkelbacillen von der Mundhöhle aus hervorrufen könnte. Man muß sich noch vergegenwärtigen, daß in natura beim Kauakt die Einarbeitung des evtl. bacillenhaltigen Materials in die Schleimhaut eine viel intensivere ist, als das leichte Einpinseln, das bei unseren Versuchen vorgenommen wurde. Hinzu tritt noch die Möglichkeit einer direkten Infektion des Blutes bei Verletzungen der Mundschleimhaut, die ja immer mehr oder minder leicht hervorgerufen werden kann.

Literaturverzeichnis.

Bartel, Die Infektionswege der Fütterungstuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 7. — *Cornet*, Handbuch der Tuberkulose 1907, S. 133. — *Koch* und *Möller*, Zur Frage der Infektionswege der Tuberkulose. Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftg. **2**, Heft 3. 1921. — *Pawlowski*, Zur Frage über die Infektion des Organismus mit der allgemeinen Tuberkulose der Lungen aus dem Unterhautgewebe, aus dem Blute und hauptsächlich aus dem Darmkanal. Zeitschr. f. Tuberkul. **12**. 1908.

Lebenslauf.

Ich, Alfred Puppe, bin geboren am 8. Februar 1892 zu Breslau, evangelischer Konfession, preußischer Staatsangehöriger. Ich besuchte das Johannes-Gymnasium bis zur Prima. Michaelis 1909 bezog ich die Breslauer Universität, um Zahnheilkunde zu studieren. Im Juni 1913 bestand ich mein Staatsexamen als Zahnarzt. Nach kürzeren Vertretungen und einer Assistenz vom September 1913 bis Februar 1914 bei Herrn Zahnarzt Reinsch in Bremen ließ ich mich im Anfang März 1914 als praktizierender Zahnarzt in Breslau nieder. Ende August 1914 trat ich als Kriegsfreiwilliger ins Heer ein. Ein Anfang 1915 erlittener schwerer Leibschuß setzte meiner Felddiensttätigkeit ein Ende. Vom Jahre 1916 ab war ich dann bis Februar 1919 als Zahnarzt in verschiedenen Garnisonen tätig, u. a. $1^1/_2$ Jahr als Leiter der Garnison-Zahnstation Holzminden und als Zahnarzt des dortigen Internierungslagers. Vom Februar 1919 ab nahm ich meine Tätigkeit als praktizierender Zahnarzt in Breslau wieder auf. Zum Zwecke der Promotion besuchte ich noch im Wintersemester 1920/21 und Sommersemester 1921 die hiesige Universität.

Alfred Puppe.